# Der Wert einer generellen Thromboseprophylaxe

Gerhard Oeller

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 221777

AUS DER CHIRURGISCHEN ABTEILUNG DES STÄDT. KRANKENHAUSES
RECHTS DER ISAR IN MÜNCHEN

Chefarzt Professor Dr. MAURER

---

# DER WERT
# EINER GENERELLEN THROMBOSEPROPHYLAXE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Oeller

aus

München

1959

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. G. MAURER
Korreferent: Professor Dr. R. ZENKER
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 4.8.1959

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | Einleitung | 5 |
| II. | Die Thromboembolie als postoperative Komplikation | 5 |
| | 1. Veränderungen der Blutbeschaffenheit | 6 |
| | 2. Gefäßwandschäden | 9 |
| | 3. Blutströmungsgeschwindigkeit | 11 |
| | 4. Individuelle Disposition | 13 |
| | a) Varicen | 13 |
| | b) Alter | 13 |
| | c) Ernährungszustand | 14 |
| | d) Konkommitierende Krankheiten | 14 |
| | e) Soziale Stellung | 15 |
| III. | Versuche zur Früherkennung der Thrombosebereitschaft | 15 |
| IV. | Thromboseprophylaxe | 16 |
| | 1. Anticoagulantien | 16 |
| | 2. Unspezifische Maßnahmen | 18 |
| | 3. Die Thromboseprophylaxe unserer Klinik | 21 |
| V. | Die sozialmedizinische Bedeutung des postthrombotischen Syndroms | 22 |
| VI. | Zusammenfassung | 23 |
| VII. | Literaturverzeichnis | 25 |
| VIII. | Lebenslauf | 29 |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555215_0099

# EINLEITUNG

In folgender Arbeit soll über das Problem der Thrombo-embolie als postoperative Komplikation berichtet werden, sowie über die Möglichkeiten von deren Früherkennung und Prophylaxe.

Als Unterlage diente außer der im Literaturverzeichnis aufgeführten Literatur, das Patientenmaterial des Krankenhauses rechts der Isar in München (Chefarzt Professor Dr. MAURER) der Jahre 1956 - 58.

# DIE THROMBOEMBOLIE ALS POSTOPERATIVE KOMPLIKATION

Noch vor einigen Jahrzehnten war das Problem der thromboembolischen Erkrankung nach Operationen fast unbekannt. Viel zu sehr stand alles noch im Zeichen der damals noch ungebannten Gefahr der Blutung und der Infektion. Was hatte schon so eine "Kleinigkeit" wie eine Venenentzündung zu bedeuten, Hauptsache die gefürchtete Pneumonie ging gut vorbei.

Heute ist es fast umgekehrt. Die Pneumonie hat ihre Schrecken verloren. Dank der Antibiotika können wir sie meistens in wenigen Tagen beherrschen; außerdem ist sie durch die viel schonenderen modernen Anaesthesieverfahren weit seltener geworden. Die Embolie jedoch ist in einigen besonders gefährdeten Gegenden zur häufigsten Todesursache post operationem geworden. Aber leider sind wir in der Früherkennung und Behandlung der thromboembolischen Erkrankung noch lange nicht so erfolgreich wie zum Beispiel bei der akuten Blutung, so groß und bedeutsam der Fortschritt der Einführung der Anticoagulantien in die Therapie auch war.

Die Frage, wieso es fernab vom Operationsgebiet und auch bei inneren Erkrankungen irgendwo zur intravitalen Blutpfropfbildung kommt, hat von jeher Kliniker und Pathologen stark beschäftigt. Schon von VIRCHOW (34, 35) wurden drei Faktoren hervorgehoben, deren Zusammenwirken für die Entstehung einer Thrombose von kausaler Bedeutung ist.

1. Störung der Zirkulationsverhältnisse im Sinne einer verlangsamten Strömungsgeschwindigkeit.
2. Gefäßwandschädigung.
3. Veränderungen in der Zusammensetzung und chemisch-physikalischen Beschaffenheit des Blutes, insbesondere Erhöhung der Gerinnungstendenz.

Die Anschauung darüber, welchem dieser drei Faktoren die Prävalenz für die Thrombusentstehung zukommt, war im Laufe der Zeit erheblichen Änderungen unterworfen. Während man früher annahm, daß vor allem die verlangsamte Strömung (ASCHOFF, BENNEKE), später dann die Endothelschädigung (RITTER, 24, FONIO, 7) die Hauptursache sei, wird heute vielfach der Veränderung des Blutes, insbesondere der Erhöhung der Gerinnungsvalenz die Hauptschuld für die Thromboembolie zugemessen.

Im folgenden sollen diese drei Faktoren in der Reihenfolge ihrer Bedeutung besprochen werden.

### 1. Veränderungen der Blutbeschaffenheit und ihre Bedeutung für die thrombo-embolische Erkrankung

In den letzten Jahren standen besonders die Veränderungen der Blutbeschaffenheit und speziell die des Gerinnungssystems im Mittelpunkt der Forschungen über die Thrombogenese. Da das Blut verhältnismäßig leicht den verschiedensten Untersuchungen zugänglich ist, während dies beim Gefäßsystem keineswegs der Fall ist, besteht natürlich sehr leicht die Gefahr, daß man die dabei gefundenen Veränderungen der Koagulabilität als die primäre Ursache der Thromboembolie ansieht und vergißt, welche entscheidende Rolle eine Schädigung der Blutgefäßwand oder eine Verminderung der Blutströmungsgeschwindigkeit spielt. So sind nach BLOCH (5) thromboembolische Zwischenfälle bei hämorrhagischen Diathesen zwar in geringerer Zahl beobachtet, ihr Vorkommen jedoch eindeutig bewiesen worden. Auch bei sicheren Hypoprothrombinämien muß, obwohl ja auf keinen Fall eine vermehrte Gerinnungsneigung des Blutes vorliegt, dennoch mit der Möglichkeit einer thrombo-embolischen Komplikation gerechnet werden. Auf der anderen Seite zeigt die klinische Erfahrung, daß eine erhöhte Gerinnungsneigung des Blutes nicht obligat eine Thrombose nach sich zieht, eben dann nicht, wenn die übrigen auslösenden Faktoren fehlen. Dennoch steht außer Zweifel, daß eine erhöhte Gerinnungsneigung des Blutes, wie wir sie bei den verschiedensten physiologischen und pathologischen Zuständen kennen, die Thrombogenese fördert und besonders günstige Voraussetzungen für das Weiterwachsen des Thrombus schafft.

Da man dem Prothrombin, beziehungsweise seinen Vorstufen, also dem sogenannten Prothrombinkomplex, eine zentrale Stellung im Gerinnungsgeschehen zumißt, ist besonders dessen Verhalten von verschiedenen Forschern, wie GUGELMANN (9), KOLLER (16) und REHN (23), genauer untersucht worden. Ihre Ergebnisse sind nicht ganz einheitlich, sondern weichen besonders bei

der Betrachtung der postoperativen Phase etwas von einander ab. Nach RITTER (24) ist es jedoch in der Mehrzahl der Fälle so, daß die Prothrombinzeit nach einer Operation kürzer wird, um gegen den 7. bis 10. Tag ihr Minimum zu erreichen, das gleichbedeutend mit dem Maximum einer Hyperprothrombinämie ist. Nach diesem Zeitpunkt tritt wieder eine langsame Normalisierung ein. REHN (21) beschreibt einen zweiphasisgen Verlauf des Prothrombinspiegels. Nach seiner Ansicht besteht eine Hyperprothrombinämie bereits am 2. postoperativen Tag und eine weitere vom 6. bis zum 10. Tag.

Da die Gesamtgerinnungszeit, von so vielen und sich gegenseitig sich beeinflussenden Faktoren sie auch abhängt, dennoch der Prothrombinumwandlung proportional ist, nimmt sie natürlich einen ähnlichen postoperativen Verlauf. Das Maximum ihrer Verkürzung und damit die höchste Thrombosegefahr liegt um den 4. bis 5. Tag post operationem. Nach GEISENDÖRFER (8) kann dabei keine signifikante Abhängigkeit von der Art der Narkose oder der Größe des Eingriffes festgestellt werden (27). Auch dies ist ein Beweis dafür, daß der Prothrombinspiegel, also die Bestimmung des sogenannten Prothrombinindexes kein ausreichendes Bild der Thrombosegefährdung eines Kranken liefert, denn dann müßte ja auch die Thrombosefrequenz bei den verschiedensten chirurgischen Erkrankungen annähernd gleich, ja sogar fast eine Konstante sein. Es ist allgemein bekannt, daß dies nicht der Fall ist. So hatten wir zum Beispiel in den Jahren 1956 - 58 nach Cholecystektomien 73 bei den fast ebenso häufigen Magenoperationen dagegen nur 19 thromboembolische Komplikationen im postoperativen Verlauf. Nach Appendektomien kam es zu 12, nach Herniotomien nur in 4 Fällen zu Zwischenfällen.

Als Ursache dieser oben erwähnten Änderungen im Blutgerinnungsmechanismus wird eine Umstellung im vegetativen System, dem die übergeordnete Steuerung der Gerinnungsorgane obliegt, angenommen. Dabei ist die kurz nach der Operation eintretende Vagotonie gleichbedeutend mit einer Hyperprothrombinämie, während die sich später einstellende Sympathikotonie zu einer Normalisierung der Verhältnisse beziehungsweise zu einer Hypoprothrombinämie führt.

Eine Änderung der Konzentration einzelner Gerinnungsfaktoren löst physiologischerweise Gegenregulationen in dem Sinne aus, daß rasch auch auf Seiten der Inhibitoren der Blutgerinnung eine gleichsinnige Verschiebung auftritt, besonders im Bereich des fibrinolytischen Systems und des Heparins. Das erwähnte Auftreten von Thrombosen bei herabgesetzter Blutgerinnungsneigung, wie auch das Ausbleiben der Thromboembolie bei vermehrter Gerinnungsfähigkeit wird dadurch recht gut erklärbar. Von größerer Bedeutung als die meß-

bare Vermehrung oder Verminderung eines oder mehrerer Faktoren dürfte daher in diesem Zusammenhang die Störung des Gleichgewichtes zwischen thrombogenen und fibrinolytischen Potenzen sein, dessen vegetative Steuerung nach neueren Untersuchungen wahrscheinlich ist. Genauere Untersuchungen haben auch gezeigt, daß die Gerinnungsfähigkeit des Blutes sich sehr rasch innerhalb von wenigen Stunden nach der einen oder der anderen Seite hin verändern kann (19); so daß eine Untersuchung, wenn sie nur jeden zweiten Tag oder noch seltener erfolgt, zu tragischen Fehlschlüssen in Bezug auf die Thrombosebereitschaft des Kranken führen kann. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß das Blut der unteren Extremitäten oder gar Varicenblut eine ganz andere Zusammensetzung hat, als das gewöhnlich aus einer Armvene zur Untersuchung entnommene Blut.

Möglicherweise spielt auch die Verschiebung der Plasmaproteine von der fein- zur grobdispersen Phase, wie wir sie bei den verschiedensten pathologischen Zuständen, wie Tumoren oder Infektionen, aber regelmäßig auch im postoperativen Verlauf finden, für die Thrombogenese eine nicht unbedeutende Rolle. Auf jeden Fall wird dadurch die Erythrocytenagglomeration, die sogenannte "Sludge-Formation" stark gefördert, was auch in der beschleunigten BKS zum Ausdruck kommt.

Neben diesen Serum- und Plasmafaktoren können auch Veränderungen der Blutkörperchen selbst von entscheidender Bedeutung bei der Thrombosekrankheit sein.

Im Zentrum der Betrachtung stehen, infolge ihrer hervorragenden Rolle sowohl bei der physiologischen Blutgerinnung als auch bei ihrem pathologischen Gegenstück, der Thrombogenese, die Thrombocyten. So ist allgemein bekannt, daß bei Thrombopenien Thrombosen nicht vorkommen, oder zumindest eine ausgesprochene Seltenheit darstellen, während andererseits bei der Polycytämie eine Thrombosierung der verschiedensten Gefäßbezirke eine sehr häufige Begleiterscheinung ist. Auch haben zum Beispiel Splenektomien in ihrem postoperativen Verlauf die höchste Thrombosefrequenz. Diese wird dadurch erklärt, daß es nach der Entfernung der Milz zu einem krisenhaften Ansteigen der Zahl der Thrombocyten im kreisenden Blut kommt, so daß dadurch besonders günstige Voraussetzungen zu deren Agglutination als "Initialzündung der Thromboseentstehung" (HALSE,10) gegeben sind.

Nun kann man jedoch nicht einfach die Zahl der Thrombocyten mit der Thrombosebereitschaft gleichsetzen, denn gerade bei der beginnenden Thrombose, also gerade im diagnostisch bedeutsamsten Augenblick werden immer wieder Schwankungen, ja es wird sogar eine gewisse Verminderung der Leuko-

cytenzahl beobachtet. Diese initiale Plättchenverminderung dürfte wohl durch Agglutination bedingt sein. Aber nicht nur die quantitativen, sondern auch die qualitativen Veränderungen der Thrombocyten sind von Einfluß auf die Thrombogenese. Diese qualitativen Veränderungen, insbesondere die der Haftfähigkeit der Plättchen waren Gegenstand mannigfaltiger Untersuchungen. Das wesentlichste Ergebnis all dieser Untersuchungen ist die Erkenntnis, daß die Thrombocytenagglutination und damit die Thrombogenese durch bestimmte Gifte, wie Bienen- oder Schlangengifte, Tetanus- und Scharlachtoxine, sowie Histamin, gefördert wird. Auch die übrigen Infekte scheinen in dieser Richtung zu wirken. Nach den Untersuchungen von JÜRGENS und BRAUNSTEINER (14) soll diese Veränderung der Thrombocyten und damit die Erhöhung ihrer Haftfähigkeit sowohl untereinander wie auch am Endothel des Gefäßes von besonderer Bedeutung für die Thrombogenese sein, wobei auch die gegensätzliche elektrische Ladung von Thrombocyten und Plasma eine agglutinationsfördernde Kraft darstellen dürfte.

Die Leukocyten dürften bei der Thrombogenese, schon infolge ihrer relativ geringen Zahl, wohl keine Rolle spielen.

Die Erythrocyten haben für die Thromboseentstehung insofern Bedeutung, daß sie obwohl sie im strömenden Blut nicht nur nicht agglutinieren, sondern sich sogar abstoßen, unter gewissen Bedingungen lockere Zusammenballungen oder besser Ablagerungen im Sinne von "Sandbänken" bilden. Zwar werden durch diese Erythrocytenanhäufungen keine festen Thromben gebildet, aber da derartige "Sludge"-Bildungen ihrerseits wieder im Sinne eines circulus vitiosus die sie hervorrufenden bestehenden Strömungsänderungen verstärken, ist auf diesem Wege ein Einfluß auf die Thrombogenese gegeben.

## 2. Gefäßwandschädigung und Thrombosekrankheit

Da Gefäßinhalt und Blutgefäßwand eine physiologische und entwicklungsgeschichtliche Einheit darstellen, ist sehr leicht verständlich, daß Substanzen, die eine Schädigung zum Beispiel der Thrombocyten hervorrufen, wie die bereits erwähnten Toxine, auch zu einer Läsion des Gefäßendothels und auch auf diesem Weg zu einer Steigerung der Thrombosebereitschaft führen.

Die Auffassung, daß eine Endothelveränderung den Ausgangspunkt der Thrombose darstellt, wurde zuerst 1882 von BIZZOZERO auf Grund von Untersuchungen an den Gefäßen des Mesenteriums lebender, kleiner Säugetiere berichtet. Die Versuche, bei denen durch Mikrotraumen und geringgradige chemische Schädigungen Endothelverletzungen erzeugt wurden, ließen ihn feststellen, daß die Blutplättchen im Randstrom des kreisenden Blutes sich an

den veränderten Endothelien festsetzten, sich nicht mehr weiter fort bewegten und zu Häufchen verklumpten, die, allmählich an Größe zunehmend, das Gefäßlumen verlegten (24). Diese Versuche wurden von FONIO und VANOTTI durch Untersuchungen an Zungen lebender Frösche bestätigt. Ähnliche Befunde erhob JAEGER an den Gefäßen des Froschmesenteriums, wobei die Bedeutung einer Endothelläsion dadurch unterstrichen wurde, daß sich zwar im Bereich von Venenzusammenflüssen bei der dadurch bedingten Verlangsamung des Blutstromes, Anhäufungen korpuskulärer Gebilde an der Gefäßwand bildeten, daß diese aber bei der Freigabe des Stromes sofort weggerissen wurden und in keine innige Beziehung zur Gefäßwand traten. Jedoch konnte er jedesmal mit Sicherheit Thrombosen erzeugen, wenn zu der Stromverlangsamung durch Drosselung der Gefäße eine histologisch nachgewiesene Endothelschädigung kam.

Ebenso wie die übrigen Endothelien des Körpers besitzen auch die Gefäßendothelien, die ja auch entwicklungsgeschichtlich eine enge Verwandtschaft zum übrigen RES aufweisen, eine ausgeprägte Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize. Gleichgültig ob dieser Reiz vom Blutweg, mit oder ohne stärkere Veränderung des Blutes, oder von der Umgebung des Blutgefäßes ausgeht. Leider ist keine Methode bekannt, um diese Intimaveränderungen in ihrem frühesten Stadium, also wenn die Schädigung noch reversibel ist, morphologisch zu erfassen. Dies gelingt erst, wenn es bereits zu so groben Veränderungen der Zellen wie Vakuolisierung, Proliferation oder Loslösung aus dem Zellverband gekommen ist.

Als Reizstoffe für die Endothelien kommen in Betracht: Bakterien und deren Toxine, Eiweißstoffe und deren Abbauprodukte aus septischen und aseptischen Wunden, Tumoren, Hämatomen und Nekrosen; außerdem chemische- und Genußgifte.

Bei entsprechender Intensität und Dauer der Einwirkung dieser Reizstoffe besteht die Möglichkeit der Thrombusbildung durch die Störung der normalen physikalisch-chemischen Grenzverhältnisse Endothel - Blut. Diese besteht nach RITTER (24) in zunehmender Eiweißionisierung, in Potentialdifferenzen zwischen Blut und Endothel, weiterhin in Kolloidänderung, veränderter Viskosität und Oberflächenspannung. Die Änderung der Blutviskosität begünstigt die Bildung einer gallertigen Fibrinschicht am Endothel, eine vermehrte Anlagerung von Leucocyten und Blutplättchen an der alterierten Endothelstelle, die ihrerseits wieder in Verbindung mit weiteren durch die veränderten Stoffwechselverhältnisse bedingten Störungen, zu fortschreitender Eiweißionisation und stets neuer Anlagerung von Stoffen und Gebilden des

veränderten Blutes und Zunahme der erwähnten Endothelalterationen führt. Damit ist die oft nur kleine und schmale Basis, die Anheftungsstelle des weißen Thrombuskopfes an der Blutgefäßwand und damit die Möglichkeit der Weiterentwicklung der Thrombosekrankheit gegeben.

Nach SAWYER und PATE spielen auch elektrische Potentialschwankungen innerhalb der Gefäßwand eine gewisse Rolle. Sie konnten nachweisen, daß bei gesunden Gefäßen die Intima negativ und die Adventitia positiv geladen sind (16). Bei einer Gefäßwandschädigung kann es zur Stromumkehr und Thrombenbildung kommen, wobei die ersten Thrombocytenagglutinate an der Zwischenzellsubstanz des Endothels haften.

Eine andere Möglichkeit der Wandschädigung wird von NEUDA beschrieben. Beim liegenden Kranken kommt es infolge des nunmehr fehlenden Druckes des Blutes auf die Venenwand zum Kollabieren des Gefäßes und zur Kompression der kleinen Haargefäße, die die Venenwand ernähren und damit zu einer Unterbrechung der Blutzufuhr in den Vasa vasorum. Daraus resultiert eine Hypoxämie der Endothelschicht. Abschließend seien noch allgemeine Schädigungen der Blutgefäßwand, wie wir sie bei der Atherosklerose und bei der Endangitis obliterans beobachten, als thrombosebegünstigende Faktoren erwähnt.

### 3. Blutströmungsgeschwindigkeit und Thrombosekrankheit

Wenn auch heute der Blutströmungsgeschwindigkeit, beziehungsweise deren Verlangsamung, nicht mehr eine so entscheidende Bedeutung für die Thrombogenese zugemessen wird wie in früheren Jahrzehnten, als man noch zu "mechanistisch" dachte, so spielt diese dennoch eine von Fall zu Fall natürlich verschieden große Rolle bei dem komplexen Geschehen der Thrombosekrankheit. Denn von dieser Strömungsgeschwindigkeit hängt nach RITTER (24) die kürzer oder länger dauernde Benetzung der Endothelschicht und damit die Beeinflussung der Intimazellen durch die Bestandteile des Blutes im weitesten Sinne ab. Je langsamer nämlich der Blutstrom dahinfließt, um so intensiver und enger können die Beziehungen zwischen Endothel und Blut sich gestalten und um so eher kann der Grenzstoffwechsel schwerwiegende Veränderungen erleiden.

Durch die Stromverlangsamung kommt es zu einer Änderung im normalen Verhältnis des die Blutkörperchen führenden Achsenstromes zu der plasmatischen Randzone, indem sich schließlich eine Verminderung des Achsenstromes und eine mehr oder weniger starke Randstellung der Blutplättchen und der Leukocyten ausbildet. Für jedes Blutgefäß gibt es eine kritische Ge-

schwindigkeit, bei deren Unterschreitung dieser Vorgang eintritt. Infolge der Gefäßwandnähe der Blutplättchen als leichteste korpuskuläre Blutbestandteile wird ihnen bereits durch kleine Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit die Möglichkeit gegeben, in nahen Kontakt zu der Gefäßwand zu treten. Wenn nun noch wie bereits oben erwähnt Intimaveränderungen wie zum Beispiel Rauhigkeiten vorhanden sind, kann es sehr leicht zu Verklumpungen, sowie zu Adhärenz am Endothel kommen. Nach KÖNIG (15) kommen im Staseblut enthaltene Stoffe wie zum Beispiel Bakterien, Toxine und so weiter, durch eine Verlangsamung der Blutströmung zu einem besonders wirksamen Einfluß auf Blutflüssigkeit und Gefäßintima.

Als Ursachen für die Strömungsverlangsamung kommen in Frage: Zirkulationsstörungen infolge Herz- und Kreislauferkrankungen chronischer und akuter Art, intra- und extravasale Strombahneinengungen, außerdem besondere anatomische Verhältnisse, wie wir sie zum Beispiel bei der Arteria iliaca sinistra antreffen. Schon normalerweise bestehen an den Gefäßen der unteren Extremitäten weit schlechtere Abflußbedingungen als an den Gefäßen der oberen Extremitäten. Beim liegenden Patienten werden diese an und für sich schon ungünstigen Verhältnisse noch weiter dadurch verschlechtert, daß unter dem Einfluß längerer Bettruhe das zur Entleerung nötige Muskelspiel wegfällt und womöglich noch durch den Druck von der Unterlage her die Gefäße komprimiert werden. Deshalb sind auch Rollen unter den Kniegelenken der Kranken, so angenehm und bequem sie auch für diesen sein mögen, strikt abzulehnen. Da, wie bereits erwähnt, auch die Neigung der Erythrocyten zur Agglomeration von Bedeutung für die Thrombogenese ist, sei auch noch kurz an die Tatsache erinnert, daß die BKS-Reaktion, die ja indirekt darüber Aufschluß gibt, weit höhere Werte hat, wenn dafür Varicenblut genommen wird an Stelle von normalem Venenblut. Ebenso ist das Verhältnis der einzelnen Blutgerinnungsfaktoren zueinander gestört, sobald es zur Stase kommt.

Nach LENGGENHAGER (16) liegen die Verhältnisse so, daß das Blut des postoperativen Patienten wie das schmutzige Wasser eines Schlamm führenden Regenbächleins ist. Auch in diesem setzt sich der Schlamm nur dort ab, wo die Strombahn weit wird, die Geschwindigkeit stark abnimmt. Der Sand oder Schlamm sedimentiert sich auch hier in der charakteristischen Wellen- oder Dünenform. Nach RITTER (24) liegt die Bedeutung dieser "Schlammbankbildung" für die Thromboseentstehung vor allen Dingen in der Rolle, die sie für die Lokalisation des Thrombus spielt, womit die Stromverlangsamung bei der Thrombogenese vor allem als unterstützender, gegebenenfalls aber auch als ein sehr bedeutungsvoller primärgenetischer Faktor anerkannt werden muß.

## 4. Individuelle Disposition und Thrombosekrankheit

a) Varicen

Das Vorhandensein von Varicen deutet insofern auf eine mögliche Disposition hin, als wir heute die Varicenbildung in sehr vielen Fällen als eine spätthrombotische Komplikation ansehen, wodurch ein Hinweis auf eine bei diesem Kranken möglicherweise vorhandene Thromboseneigung gegeben ist, durch die es früher bereits einmal zu einem thrombotischen Vorgang gekommen ist, auch wenn er sich anamnestisch nicht erfassen läßt.

b) Alter

Daß das Alter eine wichtige Rolle bei der Thrombogenese spielt, dürfte wohl von niemandem bestritten werden.
So sind Embolie fälle bei Kindern etwas außergewöhnlich seltenes, und es wird nur ganz vereinzelt in der Literatur darüber berichtet. Interessanterweise tritt die Mehrzahl dieser kindlichen Embolien im ersten Lebensjahr auf, so daß die Vermutung, daß hierbei angeborene Ursachen eine Rolle spielen, naheliegt.

Nach den Untersuchungen SPOHNs (33) ereignen sich 71,3% aller tödlichen Lungenembolien bei Patienten, die das 50. Lebensjahr bereits überschritten haben. An unserem Hause waren es in den Jahren 1956 - 58 sogar 75,8%. Auch bei uns betrafen die Mehrzahl dieser postoperativen Komplikationen das Alter zwischen 60 und 70 Jahren. Bei den über 70-jährigen Patienten scheint die Embolie häufigkeit wieder etwas abzunehmen. Wegen der zu geringen Zahl der beobachteten Fälle können statistisch verwertbare Zahlen vom Verfasser nicht angegeben werden.

Ursache für diese deutliche Altersabhängigkeit ist natürlich nicht nur das Alter an sich, sondern auch das vermehrte Vorkommen von krankhaften Zuständen bei diesen Altersklassen. An erster Stelle stehen hier die Schädigungen der Gefäßwände durch die Folgen der Atherosklerose, sowie die Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit durch Herz- und Kreislauferkrankungen. Auch eine verminderte Regulationsfähigkeit gegenüber äußeren und inneren Reizen, Erschöpfung der Nebenniere, Verschiebungen im Eiweißhaushalt, sowie eine größere Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten begünstigen die Entstehung einer Thrombose. Nach JORPES (13) soll auch die Abnahme der Mastzellen, in denen das Heparin gebildet wird, eine entscheidende Rolle spielen.

c) Ernährungszustand

Daß der Ernährungszustand einen gewissen Einfluß auf die Thrombogenese hat, ist eine alte Erfahrungstatsache, die auch statistisch belegt werden kann. So wurden während des letzten Krieges und in der Zeit bis zur Währungsreform in Deutschland kaum Thromboembolien beobachtet, während sie heute leider eine recht häufige Komplikation geworden sind. Deshalb dürften wohl auch bei Frauen, die ja mehr zur Übergewichtigkeit neigen, wie die Männer, die Thrombophlebitiden weit häufiger sein.

Ebenso ist das andere Extrem der Ernährung, die Mangel- oder Unterernährung nicht ohne Einfluß auf die Thromboseentstehung. Nach RITTER (24) sind die bei diesen kachektischen Kranken auftretenden vielfältigen Veränderungen am Herz-Gefäßsystem, die daraus resultierenden ungünstigen Strömungsverhältnisse, die mannigfachen Verschiebungen im Eiweiß-, Fett-, Elektrolyt-, Flüssigkeits- und Hormonhaushalt viele Wege, auf denen die Thromboseentstehung gefördert werden kann.

d) Konkommitierende Erkrankungen

An erster Stelle von Begleitkrankheiten, die die Thrombogenese fördern, stehen die Herz- und Kreislauferkrankungen durch ihren Einfluß auf die Blutströmungsgeschwindigkeit. Auch sind diese Kranken den Belastungen, die eine eingetretene Lungenembolie bedeutet, weit weniger gewachsen als der Kreislaufgesunde. So fand SPOHN (24) bei 66% aller tödlichen Lungenembolien Herz- und Gefäßkrankheiten.

Auf die Bedeutung der Infektionskrankheiten für Gefäßwandschädigung und Thrombocytenagglutination wurde bereits hingewiesen, ebenso wurde auf die Bedeutung der Thrombocytenvermehrung bei verschiedenen Blutkrankheiten bereits eingegangen.

Von besonderem Einfluß auf die Thrombogenese sind auch die neoplastischen Erkrankungen und zwar auf mehrfache Art. Einmal entstehen durch den Zellzerfall Produkte, die das Gefäßendothel lokal oder allgemein zu schädigen vermögen, andererseits entstehen Stoffe aus dem Tumor, die die Blutbeschaffenheit ändern und damit die Thrombenbildung begünstigen. Die Verschiebungen im Eiweißhaushalt und die mit der Erhöhung der BKS einhergehende erhöhte Konglutinationsneigung der Erytrocyten wurde bereits erwähnt. Eine gewisse Rolle kann auch der direkte Kontakt des Tumors, beziehungsweise der seiner Metastasen, mit den Gefäßen spielen, erstens durch Kompression, zweitens durch Einbruch. BAKER macht darauf aufmerksam, daß bei älteren Leuten Thrombosen ohne stärkere periphlebitische Symptome den ersten Hinweis auf einen Tumor liefern können.

Von ganz entscheidender Rolle bei der Thrombogenese ist, besonders gerade bei jüngeren Patienten, deren plötzlicher Tod nach einem relativ einfachen Eingriff uns ja besonders tragisch erscheint, eine gewisse psycho-vegetative Labilität. Bei diesen Kranken wird die Thromboembolie wahrscheinlich durch ein Überschießen des zentralen Steuerungsmechanismus der Blutgerinnungsfaktoren ausgelöst. Da bei diesen Patienten blutchemische Untersuchungen völlig versagen müssen, bedarf es einer großen persönlichen Erfahrung des Arztes, um diese Kranken rechtzeitig zu erkennen und über längere Zeit hinweg ausreichend zu sedieren, sowohl prä- als auch postoperativ.

e) soziale Stellung

Nach SEULBERGER (32) spielen Herkunft und Beruf des Kranken auch eine gewisse Rolle, indem Patienten der sogenannten gehobenen Schichten gefährdeter sein sollen. Zurückgeführt wird dieser Unterschied auf eine stärkere Irritabilität des vegetativen Nervensystems bei diesem Personenkreis, die ihre Ursache sowohl in exogenen wie endogenen Einflüssen haben könnte.

## VERSUCHE ZUR FRÜHERKENNUNG DER THROMBOSEBEREITSCHAFT

So alt wie das Problem der Thromboembolie als postoperative Komplikation sind auch die Versuche der Früherkennung derselben, um die Erkrankten möglichst rasch einer geeigneten Behandlung zuzuführen. Übersieht man die Vielfalt der Faktoren, die nötig sind, um eine Thromboembolie auszulösen und die mannigfachen Möglichkeiten auf die eine zustande kommen kann, so kann man leicht erkennen, welche Schwierigkeiten in der Praxis bestehen, um eine individuelle Thrombosebereitschaft vorzeitig zu erfassen.

Dem Versuch, blutanalytisch vorzugehen, liegt das Postulat zu Grunde, daß einer Thrombose eine erkennbare Steigerung der Blutgerinnungsfähigkeit vorausgehen muß. Aber wie bereits in einem früheren Kapitel dargelegt wurde, ist dies durchaus nicht unbedingt erforderlich. Weiterhin ist nach RITTER (24) folgendes zu bedenken: Es ist nicht anzunehmen, daß die Gerinnungsfähigkeit des Blutes an allen Stellen des Körpers zur gleichen Zeit identisch ist. Nachgewiesene quantitative und qualitative Unterschiede in der Zusammensetzung von Arm- oder Beinvenenblut oder gar des Varicenblutes, auch die Untersuchungen über posttraumatische Veränderungen des Blutes der verletzten Extremität, die Erythrocyten-, Leukocyten- und Plättchenvermehrungen

ergeben, haben im Vergleich zur gesunden Extremität, lassen noch mehr Zweifel aufkommen, ob derartige Testuntersuchungen in jedem Fall mit ausreichender Sicherheit die Gefährdungslage des Kranken erkennen lassen.

Besonders unzulänglich, um nicht zu sagen wertlos, sind Untersuchungen, die nur einen einzigen Gerinnungsfaktor erfassen, wie zum Beispiel die Höhe des Prothrombinspiegels; noch dazu, wenn wie es oft gehandhabt wird, nur jeden zweiten Tag eine Bestimmung erfolgt. Aber auch globale Untersuchungsmethoden, die sämtliche Faktoren der Blutgerinnung erfassen, führen kaum zum Erfolg, selbst wenn sie täglich vorgenommen werden, wie auch aus einer Arbeit aus unserem Hause hervorgeht (16).

In Anbetracht der dargelegten Verhältnisse hat es immer wieder Autoren gegeben, die dem klinischen Bild den Vorzug vor allen diesen Testmethoden geben. Erinnert sei nur an DOMANIG (6), der die Thrombosegefährdung in Punkten errechnet, indem er für die einzelnen zu berücksichtigenden Faktoren, wie Alter, Geschlecht usw., Zahlen einsetzt, die er addiert. Ergibt sich eine Zahl, die höher als 11 ist, dann werden die Patienten der Thromboseprophylaxe zugeführt.

Da es also bis heute noch keine Methode gibt, um eine Thrombosegefährdung mit Sicherheit zu erkennen, ist es unseres Erachtens nach besser, die Frage der Indikation für die Thromboseprophylaxe nicht danach zu stellen, welche Kranken besonders gefährdet sind, sondern man sollte lieber diejenigen auswählen, die keiner Prophylaxe bedürfen. Bei ihnen sollten dann Blutuntersuchungen durchgeführt werden, um zu sehen, ob bei diesen klinisch und konstitutionell unbelasteten nicht doch noch gefährdete Kranke sind.

## MÖGLICHKEITEN DER THROMBOSEPROPHYLAXE

### 1. Anticoagulantien

Die wichtigste Rolle bei der Thromboseprophylaxe spielen die Anticoagulantien. Deshalb sei zunächst kurz auf deren verschiedene Arten eingegangen.

#### a) Das Heparin

Das Heparin ist der gerinnungshemmende Stoff des menschlichen und tierischen Körpers. 1916 wurde es von McLEAN aus der Leber isoliert, daher auch der Name. Inzwischen wurde es jedoch auch in den verschiedensten anderen Organen nachgewiesen, überall dort, wo basophile Mastzellen vorkommen.

JORPES (13) konnte 1935 die chemische Struktur des Heparins klären, es handelt sich um einen Mucoitin-Polyschwefelsäureester und ist mit der Chondroitinschwefelsäure nahe verwandt.

Das Heparin greift auf verschiedene Arten in den Blutgerinnungsprozeß ein. Es hemmt sowohl die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, als auch diejenige von Fibrinogen in Fibrin. Durch Einwirkung auf den Plättchenfaktor 3 verzögert es die Bildung des Blutthromboplastins. Gleichzeitig wird die Plättchenagglutination gehemmt. Der Einfluß auf die Zahl der Thrombocyten ist noch umstritten.

Interessant ist auch der gefäßerweiternde Effekt des Heparins.

Von größter therapeutischer Bedeutung ist die fibrinolytische Wirksamkeit des Heparins. So konnte BAUER (3) mit Hilfe von Phlebogrammen eine fast sofortige Einschmelzung von Thrombosen unter Heparineinwirkung beobachten. WRIGHT (36) und Mitarbeiter fanden die Rekanalisierungszeit bei experimentellen Thrombosen an Kaninchen unter Heparin auf 3 Wochen verkürzt, ohne Behandlung betrug sie viele Monate.

b) Heparinoide

Ähnlich in der Wirkung wie das Heparin sind die synthetischen Heparinoide, also heparinähnliche Stoffe. Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist das Thrombocid. Im Gegensatz zum Heparin besitzen die Heparinoide nur geringe fibrinolytische Wirkung. Ein weiterer Nachteil ist ihre höhere Toxicität bei Überdosierung.

c) Cumarinabkömmlinge

Die gerinnungshemmende Wirkung der Cumarine wurde 1941 von LINK entdeckt, als er nachweisen konnte, daß die als "sweet clover disease" beschriebene hämorrhagische Diathese der Rinder auf das im Klee enthaltene Cumarol zurückzuführen ist. Das Dicumarol war bereits 1903 von ANSCHÜTZ synthetisiert worden. Seine pharmakologische Wirksamkeit wurde damals jedoch noch nicht erkannt. In den letzten Jahren wurde eine Reihe weiterer Präparate vom Dicumaroltypus synthetisch dargestellt, welche für die Thrombosebehandlung bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit besser geeignet schienen.

Im Gegensatz zum Heparin, welches die Reaktionsfähigkeit der Gerinnungsfaktoren sofort herabsetzt, wirken die Cumarine durch Hemmung der Synthese von Prothrombin und Faktor VII, eventuell auch von Faktor X. Diese Faktoren entstehen in der Leber unter der Mitwirkung von Vitamin K. Durch das Cumarin wird das Vitamin K aus seinem Fermentkomplex ver-

drängt, wodurch die Produktion von Prothrombin und Faktor VII zum Stillstand kommt. Dieser Vorgang ist reversibel, das heißt, durch Zufuhr von Vitamin K läßt sich das wirksame Holoferment wieder restituieren.

Da das im Blut kreisende Prothrombin von den Cumarinen nicht angegriffen wird, tritt ihre Wirkung erst nach 24-48 Stunden ein. Dafür hält sie aber auch längere Zeit an, als die des Heparins. Dies mag ein Vorteil sein, wenn wir aber an die Gefahr der Kumulation und die der Nachblutung denken, dann ist es ein Nachteil. Nach den Untersuchungen von KOLLER (17) und JÜRGENS kommt den Cumarinen auch eine gewisse kapillartoxische Wirkung zu, so daß immerhin in 3-4% aller Fälle mit einer Blutung gerechnet werden muß. Der Vorteil der enteralen Anwendung wird durch den Zwang zur möglichst täglichen Prothrombinzeitbestimmung aufgehoben.

d) Andere Anticoagulantien

Weitere gerinnungshemmende Substanzen sind die Neodymverbindungen und die Indandione. Die Neodymverbindungen gehören zu den seltenen Erden. Sie wirken als Antithrombokinase und Antithrombin. Ihre Wirkung tritt rasch ein, ist aber nur von kurzer Dauer. Eine längere Anwendung ist wegen einer Speicherung im RES nicht zu empfehlen. Die Indandione sind in ihrer Wirkung ähnlich dem Dicumarol. Über ihren Wirkungsmechanismus ist noch nichts genaueres bekannt. Nach amerikanischen Untersuchungen soll auch dem Vitamin E als Antithrombin ein antithrombotischer Effekt zukommen.

## 2. Unspezifische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe

Wenn trotz der Einführung der Anticoagulantien in die Thromboseprophylaxe immer wieder Mißerfolge eintreten, so ist das wohl im Wesentlichen darauf zurückzuführen, daß das Augenmerk zu einseitig auf das Geschehen der Blutgerinnung gerichtet wird und dabei die übrigen thrombogenetischen Faktoren übersehen werden. Dies gilt sowohl für die Prophylaxe, als auch für die Therapie der bereits eingetretenen Thrombose. Dabei haben diese so wichtigen unspezifischen Maßnahmen den Vorteil, daß sie erstens für den Kranken völlig ungefährlich sind und zweitens, daß damit schon vor und während der Operation begonnen werden kann, wenn an die Anwendung der Anticoagulantien noch gar nicht zu denken ist.

Präoperativ ist vor allem, soweit es die Zeit noch erlaubt, eine internistische Beurteilung und Vorbehandlung nötig.
Herz und Kreislauf müssen saniert, Mängel im Eiweiß-, Elektrolyt- und Vi-

taminhaushalt weitgehend ausgeglichen werden. Falls es die Dringlichkeit der Operation zuläßt, ist eine diätetische Behandlung von Übergewichtigen zu empfehlen. Größeren Eingriffen sollte eine Ruhe- und Entspannungszeit vorangehen, worunter nicht Bettruhe, sondern eine Arbeitspause zu verstehen ist. Bei Patienten mit herabgesetzter Atemfunktion ist eine atemgymnastische Vorbehandlung von Wichtigkeit.

Große Bedeutung kommt der Aufrechterhaltung des venösen Stromflusses zu, um einer Venostase vorzubeugen. Hier wurden durch Verabfolgung von Venostasin gute Erfolge erzielt. Auch Versuche mit Sympatol wurden unternommen. Unterstützend wirken bereits präoperativ angelegte Kompressionsverbände der Unterschenkel, bei Varicenträgern auch der Oberschenkel. Bei einem Kompressionsdruck von nur 15 mm Hg steigt die Blutströmungsgeschwindigkeit in den Beinvenen bereits auf das Fünffache. Zu beachten ist natürlich, daß diese Kompressionsverbände sachgemäß angelegt werden. Sie müssen ordentlich sitzen, es darf nicht durch Faltenbildungen zu Einschnürungen kommen und vor allem müssen sie so locker sein, daß der arterielle Zufluß nicht gedrosselt wird.

Die peroperativen Maßnahmen beginnen bereits beim Lagern des Kranken am Operationstisch. Auch hier sind wieder Stauungen und Venenwandschädigungen beim Festmachen der Beine zu vermeiden. Besonders wichtig ist während der Operation, außer schonendstem, atraumatisierendem Operieren, eine Konstanterhaltung des Blutdruckes. Blutdrucksenkung führt zwangsläufig zu einer Verlangsamung der Umlaufgeschwindigkeit des Blutes, welche dann einerseits eine Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit und andererseits durch eine Verschlechterung der Sauerstoffversorgung der Endothelien, die ihren Bedarf aus dem strömenden Blut decken, eine Intimaschädigung zu Folge hat. Damit sind die besten Voraussetzungen für das Manifestwerden einer Thrombose gegeben. Da auch thermische Reize eine Schädigung der Venenwände zu Folge haben können, muß ein unnötig langes Vorlagern des Darmes aus der Bauchhöhle und damit eine stärkere Abkühlung desselben unbedingt unterbleiben. Nach den bisherigen Untersuchungen bringt die sogenannte potenzierte Narkose, trotz der damit verbundenen Gefäßatonie keine vermehrte Thrombosegefährdung mit sich, da es unter dem Einfluß der Phenothiazinderivate zu einer Fibrinolysehemmung, sowie zu einer Verminderung der Faktoren V, VII und des Prothrombins bei gleichzeitiger Steigerung des Heparin-Antithrombins und der Kapillarpermeabilität kommt.

Auch nach der Operation gilt wiederum die Forderung, daß der venöse Rückfluß aus den Beinen erhalten bleibt. Das gleiche gilt auch für eine post-

operative Atemgymnastik, da eine direkte Abhängigkeit zwischen Zwerchfellbeweglichkeit und venösem Rückfluß aus den Beinen besteht. Natürlich muß auch eine postoperative Schock- und Kreislaufbehandlung erfolgen, um jede Störung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, die hieraus resultieren könnte, weitgehend zu vermeiden. Ein möglicher Flüssigkeitsverlust ist, solange der Kranke nicht ausreichend trinkt, mit Infusionen zu behandeln. Wichtig ist auch die Verhütung einer postoperativen Pneumonie. Auf den Zusammenhang von Infektionen und Thrombosen wurde bereits hingewiesen. Von großer praktischer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang auch eine Arbeit SARTORIs (26), der vor einer kritiklosen Anwendung der Antibiotika warnt, da es durch diese zu einer eklatanten Verkürzung der Gesamtgerinnungszeit kommt. Interessanterweise wird der Quickwert nicht verändert, so daß es leicht zu einer ungenügenden Dosierung von Cumarinen kommen kann.

Eine wichtige Rolle bei der postoperativen Thromboseprophylaxe spielt das Frühaufstehen. Spätestens am 5. Tag der Bettruhe setzt nach SARTORI (30,31) eine Verkürzung der Spontangerinnungszeit des Beinvenenblutes ein, die am 8. Tag 1 Minute und 8 Sekunden gegenüber dem Ausgangswert bzw. dem unveränderten Wert des Armvenenblutes erreicht. Eine noch weitgehendere Verkürzung der Gerinnung konnte von SARTORI (31) bei späteren Kontrollen nicht beobachtet werden. Nach anderen Untersuchungen liegt das Maximum der Verkürzung der Gerinnungszeit zwischen dem 10. und 12. Tag post operationem. Es erhebt sich nun die Frage nach der Ursache einer solchen Verkürzung der Gerinnungszeit. Sicherlich steht sie mit der Verlängerung der Kreislaufzeit in engem Zusammenhang in dem Sinne, daß die hämodynamische Störung auch die Blutzusammensetzung zu beeinflussen vermag. Erklärlich ist dies durch die Wechselbeziehungen zwischen Hämodynamik und Gefäßwandpermeabilität einerseits und Gefäßpermeabilität und Blutzusammensetzung andererseits. Nach SARTORI(31) ist besonders zu vermerken, daß sich der Gehalt des Beinvenenblutes an humeralen Gerinnungsfaktoren (Prothrombin und seine Akzelerationsfaktoren, Antithrombine) nicht ändert, sondern lediglich die Gesamtblutgerinnung. Dieser Umstand läßt darauf schließen, daß die Gerinnungsbeschleunigung über Veränderungen der Thrombocyten oder aber der Elektrolyte des Serums bewirkt wird.

Dieses wichtige thrombogenetische Moment kann weitgehend vermieden werden, wenn man die Patienten vor diesem kritischen Zeitpunkt aufstehen läßt. Und zwar am besten mehrmals täglich für kürzere Zeit. Diese Methode ist erstens für den Kranken weniger anstrengend als ein einmaliges längeres Aufsein und zweitens können manche Fehlschläge vermieden werden, die dadurch zu erklären sind, daß die Patienten wohl eine Stunde auf waren, aber

anschließend bis zum nächsten Tag, also 23 Stunden unbeweglich im Bett lagen. Eine Zeit also, die für das Manifestwerden einer Thrombose durchaus ausreichend ist. Nach SEULBERGER (32) soll besonders bei älteren Kranken das Frühaufstehen von Nutzen sein, bei jüngeren konnte er keinen Unterschied zu Kontrollgruppen feststellen. Bei absolut bettlägrigen Patienten sollte man auch an die Verabfolgung von Venostasin denken, da nach den Untersuchungen verschiedener Forscher durch die Anwendung des Roßkastanienextraktes eine Venostase der unteren Extremitäten bei der Bettruhe verhindert oder doch auf ein Minimum beschränkt wird.

Mit der postoperativen Phase ist auch der Zeitpunkt für die Anwendung der Anticoagulantien gekommen.

### 3. Die Thromboseprophylaxe an unserer Klinik

Im folgenden wird über die generelle Thromboseprophylaxe berichtet, wie wir sie seit dem 15.9.57 an unserem Hause durchführen.

Der Prophylaxe werden alle Kranken zugeführt, die älter als 30 Jahre sind, Varicenträger auch dann, wenn sie jünger sind.

Neben den bereits erwähnten allgemein unterstützenden Maßnahmen verwenden wir als spezifisches Anticoagulans Eleparon, und zwar in einer Dosierung von zweimal 15 000 Einheiten pro Tag. Diese Dosierung erscheint zunächst sehr niedrig, denn man hält im allgemeinen erst 40 - 50 000 Einheiten und darüber für ausreichend, um einen thromboembolischen Zwischenfall vorzubeugen. Im Hinblick auf die generelle Prophylaxe, gegen die ja immer wieder die postoperative Blutungsgefahr ins Feld geführt wird, stellten wir uns die Frage, ob bei der Ausschaltung der übrigen thrombogenetischen Faktoren eine derartig niedrige Anticoagulantiendosis ausreichend ist. Nach unseren bisherigen Ergebnissen können wir dies bejahen.

In Anlehnung an schweizer Kliniken führten wir auch noch das Butazolidin in unser Prophylaxeprogramm ein, um Gefäßwandschäden entzündlicher Art zu bekämpfen. Wir gehen jedoch nicht so weit wie einige Kliniken, die sich bei der Thromboseprophylaxe ganz auf dieses Präparat verlassen, denn dies erscheint uns als ebenso einseitige Betrachtungsweise des Problems, wie wir es in analoger Weise bei der Behandlung der Anticoagulantien schon besprochen haben. Als Teil des komplexen Geschehens bei der Thrombogenese ist jedoch die Bekämpfung der entzündlichen Gefäßveränderungen sicherlich von Bedeutung.

Wir geben noch auf dem Operationstisch 600 mg Butazolidin i.m., diese Gabe wiederholen wir am 1., 2., 3., 4., 6., eventuell noch am 8. und 10.

Tag post operationem als Dragees oder Suppositorien. Ab 2. oder 3. Tag geben wir 2-mal täglich 2 ccm Eleparon i.v. in Infusionen, oder i.m.

Als Ergebnis dieser generellen Thromboseprophylaxe sank die Zahl der thromboembolischen Zwischenfälle an unserer Abteilung von 3,85% in den Jahren 1956 bis September 1957, auf 1,85% in der darauf folgenden Zeit, also um 51,95%. Die Zahl der Lungenembolien verminderte sich um 38,43%. Nicht ganz so eindeutig ist der Erfolg bei den tödlichen Lungenembolien. Hier konnte nur ein Rückgang um 7,25% erzielt werden.

Die Behandlung einer eingetretenen Thrombose oder Embolie richtet sich im Wesentlichen nach den schon bei der Prophylaxe erwähnten Richtlinien. Auf sie im einzelnen einzugehen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Man darf auch hierbei nicht in den Fehler verfallen, die gesamte Therapie nur auf das Gerinnungsgeschehen auszurichten, sondern man muß ebenso wie bei der Verhütung die übrigen Faktoren, so besonders den Kreislauf und das vegetative Nervensystem, berücksichtigen.

Um die Wichtigkeit der Thromboseprophylaxe noch einmal zu unterstreichen, sei zum Abschluß noch kurz auf die sozialmedizinische Bedeutung des postthrombotischen Syndroms eingegangen.

## DIE SOZIALMEDIZINISCHE BEDEUTUNG DES POSTTHROMBOTISCHEN SYNDROMS

1954 stellte ZILIAKUS (38) 680 Fälle von Beinvenenthrombosen zusammen, die ohne Antithrombotika behandelt worden sind. Nur 5-8% aller Kranken blieben nach Jahren ohne Spätfolgen. BAUER, HALSE (11) und GJÖRES kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Ihre Angaben schwanken zwischen 5 und 25%. Nach HALSE (11) haben 88,4% aller Kranken, die eine Thrombose durchgemacht haben, mit Beschwerden zu rechnen. 11,6% bleiben beschwerdefrei. Erwerbsminderung tritt bei 69,7% ein. Rentenempfänger werden 30,2%. Bei 23,6% wird ein Berufswechsel erforderlich.

Wesentlich günstiger sind die Verhältnisse, wenn die Patienten rechtzeitig einer ausreichenden antithrombotischen Behandlung zugeführt wurden. So konnte THOMASCHEK in 78% Beschwerdefreiheit nachweisen, wenn die anticoagulierende Therapie erstmals angewandt wurde, diese Zahl erniedrigt sich auf 63% bei wiederholter Anwendung. Von HALSE (11) und RÖSSLER werden ähnliche Ergebnisse berichtet.

Leider beobachtet man trotz aller Therapie immer noch zahlreiche Fälle mit leichteren und schwereren Folgezuständen nach Venenthrombosen. In den USA ergab sich bei einer Volkszählung im Jahre 1950, daß 9% der Gesamtbevölkerung über 18 Jahren an einem symptomatischen Beinödem leiden, das sind etwa 10 Millionen Menschen. Zu einem wesentlichen Teil dürften diese Ödeme postthrombotischer Natur sein. In England haben LOCKHARDT und Mitarbeiter festgestellt, daß 5% der Gesamtbevölkerung, also etwa 2,5 Millionen Menschen ein Ulcus cruris haben. Bedenkt man, daß die Unterschenkelgeschwüre zu 40-50% postthrombotischer Genese sind, so kann man die Thrombosekrankheit nicht ernst genug nehmen. Da eine Aussicht, diese Folgen zu vermeiden, nur dann besteht, wenn die Kranken rechtzeitig ausreichend behandelt werden, muß die Forderung erhoben werden, daß die Thromboseprophylaxe an allen Krankenhäusern eingeführt wird, wozu besonders geschulte Ärzte und die nötigen Laboratoriumseinrichtungen unbedingt erforderlich sind. Aber die größte Mühe und der größte Aufwand werden reichlich gelohnt, wenn es dadurch gelingt, und sei es nur bei einem einzigen Menschen, Leben und Gesundheit zu erhalten.

Auf einige Punkte, die bei der Thrombogenese eine Rolle spielen mögen, wie meteorologische Einflüsse, Jahreszeiten und die sogenannte Tagesschwankung wurde bewußt nicht eingegangen. Die Ergebnisse der verschiedenen Forscher widersprechen sich in diesen Punkten so sehr, daß man heute noch zu keinem abschließenden Urteil über diese interessanten Fragen kommen kann. Es ist dies noch ein weites und sicher auch dankbares Gebiet für zukünftige Forschungen und für Statistiken, die nicht nur, wie die jetzt vorliegenden, einen sehr kleinen geographischen Raum, wie er eine einzelne Stadt oder ein einzelnes Land nun mal ist, umfassen.

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Thromboembolie ist in einigen besonders gefährdeten Gegenden zur häufigsten Todesursache post operationem geworden. Da ihre Behandlung noch keineswegs so aussichtsreich ist, wie die anderer postoperativer Komplikationen, ist ihre Prophylaxe eine zwingende Notwendigkeit.

2. Bereits VIRCHOW erkannte, daß das Zusammenwirken folgender drei Faktoren von causaler Bedeutung für die Thrombogenese ist.
   a) Störung der Zirkulationsverhältnisse im Sinne einer verlangsamten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes.

b) Gefäßwandschädigung
c) Änderungen in der Zusammensetzung und chemisch-physikalischen Beschaffenheit des Blutes, insbesondere Erhöhung der Gerinnungstendenz.

3. Nach der eingehenden Besprechung der drei genannten Faktoren, in der Reihenfolge ihrer Bedeutung für die Thrombogenese wird die Wichtigkeit ihres Zusammenwirkens besonders unterstrichen. Pathologische Veränderungen nur eines einzelnen Faktors, zum Beispiel der Blutgerinnung, lösen im allgemeinen noch keine Thrombose aus.

4. Auch bei völlig normaler oder sogar verminderter Gerinnungsfähigkeit des Blutes kann es zu Thromboembolien kommen. Daraus ergibt sich die Unzulänglichkeit des Versuches, mit blutanalytischen Methoden allein die besondere Gefährdung eines Kranken erkennen zu wollen und damit die Notwendigkeit einer möglichst generellen Prophylaxe.

5. Bei der Thromboseprophylaxe ist es vorteilhaft, möglichst viele der Ursachen, die zu dieser Komplikation führen können, zu behandeln. Eine einseitige Festlegung auf die Behandlung mit Anticoagulantien ist nicht ausreichend. Ebenso wichtig ist zum Beispiel die Sanierung des Kreislaufes oder die Bekämpfung entzündlicher Gefäßveränderungen.

6. Mit einer kombinierten Prophylaxe konnten wir an unserem Krankenhaus die Thrombosefrequenz von 3,85 auf 1,85 % senken, das bedeutet einen Rückgang um 51,95 %. Die Zahl der Lungenembolien sank um 38,43 %. Die tödlichen Embolien verminderten sich um 7,25 %.

7. Zum Schluß wird auf die sozialmedizinische Bedeutung des postthrombotischen Syndroms eingegangen. Nur 10 % aller Kranken, die eine Thrombose durchgemacht haben, bleiben beschwerdefrei. Über 30 % müssen invalidisiert werden.

8. Auf einige Punkte, die möglicherweise bei der Thrombogenese eine Rolle spielen können, wie zum Beispiel meteorologische Einflüsse, wurde bewußt nicht eingegangen, weil hier die Wissenschaft noch zu keinem abschließenden Urteil gekommen ist.

# LITERATURVERZEICHNIS


1. ARNOLDS: Zur Problematik der Prothrombinbestimmung. Klin. Wschr. 30, 22 (1952)

2. BAUER: Über den Einfluß operativer Eingriffe auf die Gerinnungskomponenten des Blutes. Helvet. chir. acta 14, 125 (1947)

3. BAUER: Über ein neues Verfahren zur Verhütung von Phlebothrombosen und Embolien. Wien. klin. Wschr. 63, 552 (1951)

4. BERG: Thromboembolie und Diäthetik. Dtsch. med. Wschr. 79, 801 (1954)

5. BLOCH: Thrombose und hämorrhagische Diathese. Diss. Zürich 1944, zitiert nach Ritter.

6. DOMANIG: Prophylaxe und Therapie der Phlebothrombose. Wien. klin. Wschr. 65, 91 (1953)

7. FONIO: Über Gerinnungs- und Thrombosebereitschaft. Dtsch. Zschr. Chir. 238, 129 (1932)

8. GEISENDÖRFER: Thrombose und Embolie. Vlg. Barth Leipzig 1935

9. GUGELMANN: Posttraumatische Blutveränderungen und Thrombosebereitschaft. Helvet. chir. acta 18, 178 (1951)

10. HALSE: Fortschritte bei der Behandlung der akuten Thrombose, Thrombophlebitis und Embolie mit Heparin, Dicumarol und Thrombocid. Dtsch. med. Wschr. 74, 1326 (1949)

11. HALSE: Das postthrombotische Syndrom. Vlg. Steinkopf, Darmstadt 1954

12. v. JASCHKE: Die Bedeutung des Kreislaufes bei der postoperativen Thromboembolie. Ars med. 39, 219 (1949)

13. JORPES: Die Behandlung der Thrombose mit gerinnungshemmenden Mitteln.
Springer, Berlin 1951

14. JÜRGENS und BRAUNSTEINER:
Zur Pathogenese der Thrombose.
Schweiz.med.Wschr. 80, 1388 (1950)

15. KÖNIG: Behandlung der Thrombose und Embolie mit Liquemin Depot Roche und Tromexan.
Schweiz.med.Wschr. 83, 40 (1953)

16. KÖSTLER: Kann durch Gerinnungsbestimmungen die Gefahr von Thrombosen und Infarkten vorzeitig erkannt werden?
Chirurg 1958 Heft 10

17. KOLLER: Die Prophylaxe und Therapie der Thrombose mit Anticoagulantien.
Helvet.med.acta 16, 365 (1949)

18. LENGGENHAGER: Über die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose.
Thieme Stuttgart 1948

19. MARBET und WINTERSTEIN:
Neuere Auffassungen über den Mechanismus der Blutgerinnung.
Experientia X, 273 (1954)

20. MATIS: Beitrag zur Gefäßwirkung von Heparinen und Heparinoiden.
J.internat.chir. XII, 281 (1952)

21. NAEGELI und MATIS:
Zur modernen Thromboembolie-Behandlung in Klinik und Praxis.
Medizinische 983 (1954)

22. PERLICK, RATHS und BERGMANN:
Gerinnungsfaktoren und neurovegetatives System.
Zschr.Innere Medizin. 9, 400 (1954)

23. REHN: Prophylaxe und Behandlung von Thrombose und Embolie.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 270, 17 (1951)

24. RITTER: Thrombose und Embolie.
Vlg. de Gruyter, Berlin 1955

25. SARTORI: Antibiotika und Blutgerinnung.
Therapiewoche 6, 3/4, 66 (1954)

26. SARTORI: Neuere Erkenntnisse der Blutgerinnungslehre und ihre Konsequenzen für die Kontrolle der Anticoagulantientherapie.
Das ärztliche Laboratorium 4, 131 (1955)

27. SARTORI: Praxis der Anticoagulantientherapie.
Medizinische 36, 124 (1955)

28. SARTORI: Zur Frage der Wirtschaftlichkeit der modernen Anticoagulantientherapie
I. Medizinische 25, 921 (1956)

29. SARTORI: Zur Frage der Wirtschaftlichkeit der modernen Anticoagulantientherapie
II. Medizinische 26, 951 (1956)

30. SARTORI: Über den Einfluß kreislaufwirksamer Substanzen auf die Blutungszeit.
Münchn. mediz. Wschr. 50, 1727 (1956)

31. SARTORI: Die Blutgerinnung bei der venösen Stase.
Münchner mediz. Wschr. 13, 481 (1958)

32. SEULBERGER, PETERS und DÖRING:
Die Thromboembolie als Ergebnis überschießender oder getrennter neurohormonaler Regulation.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 272, 470 (1952)

33. SPOHN: Die tödlichen Lungenembolien an den Heidelberger Kliniken.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 269, 518 (1951)

34. VIRCHOW: Neue Notizen aus der Natur und Heilkunde
37 (1846) S. 26

35. VIRCHOW: Beitr. exp. pathol. Physiol. 2 (1846) S. 1

36. WRIGHT: Postoperative Thrombose.
Praxis 38, 245 (1949)

37. WRIGHT, OSBORN und EDMONDS:
Die Wirkung der postoperativen Bettruhe und des Frühaufstehens auf die Geschwindigkeit des venösen Blutstromes.
Lancet CCLX, 6645 (1951/I),
Ref. Dtsch. med. Wschr. 76, 426 (1951)

38. ZILLIAGUS: Die soziale und wirtschaftliche Bedeutung der Thrombose und Embolie.
Schweiz. med. Wschr. 78, 603 (1948)

# LEBENSLAUF

Als Sohn des Notars Dr. Erich Oeller wurde ich, Gerhard Oeller, am 31. März 1932 in München geboren.

Nach dem Besuch von Volks- und Oberschule in Mühldorf/Inn, studierte ich in München 12 Semester Medizin und legte hier im Februar 1957 das Staatsexamen ab.

Im Anschluß daran war ich vom 1.3.57 bis 30.11.57 Medizinalassistent an der Internen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Ebersberg. Vom 1.12.57 bis 31.7.58 war ich auf der chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses rechts der Isar in München als Medizinalassistent beschäftigt. Hier erarbeitete ich die statistischen Grundlagen vorliegender Dissertation. Seit dem 4.8.58 bin ich auf der chirurgisch-gynäkologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Schwabmünchen tätig. Zunächst war ich als Medizinalassistent, seit dem 28.2.59 bin ich, nach Erteilung meiner Approbation, als Assistenzarzt angestellt.